

BUNDEREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 17 NOV 2003

WIPO

PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 42 078.5 ✓

Anmeldetag:

09. September 2002 ✓

Anmelder/Inhaber:

Saxonia Bio Tec GmbH, Radeberg/DE

Bezeichnung:

Faserkassette und modular aufgebautes
Kassettensystem

IPC:

B 01 D 63/04

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161
03/00
EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

Schäfer



Faserkassette und modular aufgebautes Kassettensystem

Die Erfindung betrifft eine Faserkassette für den Einsatz zur Filtration, Diffusion, Elimination oder Adsorption von Fluiden bzw. Substanzen oder Einsatz als Bioreaktor. Als Fasern kommen je nach Anwendung unterschiedlichste Formen und Materialien, vor allem Hohlfasern zum Einsatz. Des weiteren betrifft die Erfindung ein aus einzelnen Kassetten modular aufgebautes Kassettensystem. Derartige Faserkassetten bzw. Kassettensysteme sind besonders interessant für vielseitigste Anwendungen in der Chemie, Pharmazie, Medizin, Zellbiologie, Mikrobiologie, Lebensmittelindustrie, Technik oder Biotechnologie.

Unter Fluiden sind dabei Gase, Gasgemische, sowie allgemein Flüssigkeiten wie z. B. klare Lösungen, Proteinlösungen, Emulsionen oder Suspensionen zu verstehen.

Hohlfasermodule, die für Filtration, Separation, Adsorption oder für Bioreaktoren Anwendung finden, werden nach dem Stand der Technik allgemein in Röhrenform gebaut. Diese bestehen im allgemeinen aus einer Röhre und einem Hohlfasertyp, können aber auch voneinander getrennte Röhren und auch unterschiedliche Fasertypen enthalten (EP 0515034, EP 0514021, EP 0530670, EP 0285812, DE 3636583, DE 3839567, DE 3805414, DE 3423258, DE 3039336, DE 2825065, DE 2828549, EP 0282355, DE 3435883, EP 0414515, DE 3423258). Diese Module sind identisch zu oder abgeleitet von Bauformen und Fasertypen wie sie in der Dialyse, Hemofiltration oder Oxygenation verwendet werden. Dadurch sind sie nicht speziell auf den Gebrauch für Filtrations-, Separations- oder Adsorptionszwecke oder den Bereich der Bioreaktoren spezialisiert, sondern nur für den Gebrauch in der Dialyse oder Hemofiltration oder Oxygenation optimiert.

Die röhrenförmige Bauform der bisher bekannten Systeme zeichnet sich im Allgemeinen dadurch aus, dass ihre Höhe länger als die übrigen Abmessungen ist und die Fasern parallel zur Höhenlinie angeordnet sind.

Durch die Ableitung von der röhrenförmigen Bauform, die in der Medizintechnik allgemein verwendet wird, ergeben sich für viele Anwendungen und für die Flexibilität des Produktes entscheidende Nachteile. So ist zum Beispiel eine Kombination verschiedener Hohlfasermembrantypen nur durch Verwendung eines speziell für die Anwendung hergestellten Gehäuses oder durch externe Konnektion mittels eines Schlauchsystems möglich. Letztere Konnektion hat den großen Nachteil, dass keine generelle, großflächig, räumlich nahe Verbindung zwischen den Kompartimenten besteht und somit die Flexibilität in der Anwendung fehlt.

Neben den üblichen röhrenförmigen Bioreaktoren existieren auch andere Gehäuseformen, die zum Teil mit gekreuzten Hohlfasern arbeiten. Die Kombination unterschiedlicher Hohlfasertypen in diesen Systemen ist möglich. Diese Systeme sind jedoch nur schwierig und teuer herzustellen und unflexibel in der Anwendung und deshalb kaum umzusetzen (DE 4230194, US 5516691). Sowohl die Anordnung als auch die Materialien der verwendeten Hohlfasern sind in allen bestehenden Systemen vorgegeben.

Bekannt ist auch ein Bioreaktor, der aus zu modular zu kombinierenden Fasern enthaltenden Elemente zusammengesetzt wird (DE 19932439). Die Elemente enthalten in diesem jeweils nur ein, das äußere der Fasern umgebendes, Kompartiment. Eine Zu- oder Abführung von Fluiden durch das innere der Fasern ist daher ausgeschlossen. Eine freie Strömung der Flüssigkeit zwischen den Elementen ist nicht möglich, da diese durch eine semi-permeable Membran getrennt sind. Ein Einsatz der Vorrichtung nach DE 19932439 für Filtrationszwecke ist nicht vorgesehen.

Bekannt sind auch Hohlfasermodule für Filtrationszwecke, welche übereinander geschichtete Platten und Faserlagen enthalten (DE 2650341 und EP 350853). Zwischen je zwei Platten, die in Ihrer Mitte offen sind, befindet sich dabei je eine Hohlfaserschicht. Die Platten sind in ein geschlossenes Gehäuse eingesetzt, welches ein, die Platten umgebenden Hohlraum enthält. Die Enden der Hohlfasern, die zwischen den einzelnen Platten angebracht sind, sind nach außen geöffnet und ragen in den umgebenden Hohlraum. EP 454918

beschreibt ein ähnliches System, mit dem Unterschied, dass hier die Hohlfasern nicht zwischen Platten, sondern in einem Ring eingespannt sind.

Individuelle Zu- oder Ableitungen zu den einzelnen Faserschichten ist durch die Anordnung in den zuletzt genannten Systemen (DE 19932439, EP 454918 und EP 350853) nicht möglich. Der Einsatz dieser Vorrichtungen ist auf die Filtration beschränkt. Nachteilig werden durch das zusätzlich nötige Gehäuse, die Einsatz- und Variationsmöglichkeiten stark eingeschränkt.

Bekannt ist auch eine Diffusionszelle für Ionen-Austauschzwecke nach DT 1642811, in der mehrere Lagen von Membranen aus Hohlfäden und Gehäuse alternierend übereinandergeschichtet sind. Dabei werden die Membranen aus Hohlfäden bei der Fertigung zwischen die Gehäuse eingeschmolzen. Nachteilig ist eine Kombination einzelner Elemente nach der Fertigung bei diesem System nicht möglich.

Der singuläre Einsatz eines einzelnen Elements ist bei den bekannten Systemen nicht möglich. Die bestehenden Systeme sind nicht für die Kombination verschiedener Elemente bei der Fabrikation oder eine modulare Kombination der Elemente durch den Anwender ausgelegt.

Eine Anpassung an individuelle Aufgabenstellungen des Anwenders ist mit den bestehenden Systemen nur sehr begrenzt und teuer durch individuelle Einzelfertigung umzusetzen. Die Flussgeometrie und Dimension des Systems lassen sich dabei nicht ändern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine vielseitig einsetzbare Kassette zu schaffen, in der verschiedenste Faser- und Hohlfasermaterialien einzeln oder kombiniert zur Anwendung kommen und die als Modul den Aufbau eines Systems erlaubt.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch eine Faserkassette

bestehend aus einem Gehäuse (1),

das von 2 kongruenten Grundflächen (G) und mindestens einer Mantelfläche (M) begrenzt wird

und in seinem Inneren mindestens einen Hohlraum enthält,

mit mindestens einer Lage von Fasern oder Faserbündeln (2),

die im Inneren des Gehäuses (1) im wesentlichen parallel zu mindestens einer Mittelebene angeordnet und mit ihren Enden fest im Inneren des Gehäuses verankert sind,

wobei ein Hohlraum ein äußeres Kompartiment (6) formt,

welches das Äußere der Fasern (2) umgibt,

wobei die Mittelebene (E) die Grundflächen (G) nicht innerhalb des Hohlraums, der das äußere Kompartiment (6) formt, schneidet,

und das Gehäuse (1) mindestens eine Öffnung zur Zu- und/oder Ableitung (9, 10, 11, 12, 13, 14) von Fluiden aufweist.

Die Fasern sind innerhalb des Gehäuses zwischen den Grundflächen angeordnet. Die Anordnung der Fasern ist dabei nicht wie bei den gebräuchlichen Hohlfasersystemen senkrecht zur Grundfläche, sondern parallel zu einer oder mehreren Mittelebenen zwischen den Grundflächen. Die Mittelebene liegt meist parallel zwischen den Grundflächen, oder zumindest in einem spitzen Winkel zu diesen. Die Mittelebene schneidet die Grundflächen nicht innerhalb des Gehäuses oder zumindest nicht innerhalb des Hohlraums der das äußere Kompartiment formt. Vorteilhaft ergibt sich durch diese Anordnung der Fasern zu der Mittelebene beim Verbinden der äußeren Kompartimente über die Grundfläche eine Strömungsrichtung nahezu senkrecht zur Faserrichtung.

Das Gehäuse der Faserkassette hat vorzugsweise die Form eines Körpers mit polygonalen oder kreisförmigen Grundflächen, beispielsweise eines Quaders oder Würfels oder eines Zylinders. Bevorzugt ist ein Gehäuse dessen Höhe (h) klein gegenüber seinen anderen Abmessungen ist. Unter der Höhe (h) ist dabei der mittlere Abstand zwischen den Grundflächen zu verstehen. Durch diese flache Form ergibt sich eine, im Verhältnis zum Volumen der Kassette, große Grundfläche. Vorteilhaft lassen sich die Kassetten über die kongruenten, großen Grundflächen gut stapeln.

Ein weiterer Vorteil der flachen Form der Kassette ist, dass sie bei entsprechendem lichtdurchlässigem Material einen Einsatz unter dem Mikroskop ermöglicht.

Vorzugsweise sind die Grundflächen (G) des Gehäuses kongruente Kreise oder Vielecke, besonders bevorzugt sind regelmäßige Vielecke.

Vorteilhaft wird durch diese Form der Grundfläche bei der Anordnung mehrerer Kassetten übereinander sowohl eine parallele als auch eine in verschiedene Winkel versetzte Anordnung der Fasern ermöglicht. So ermöglicht beispielsweise eine quadratische Grundfläche bei der Anordnung zweier Kassetten übereinander einen Winkel von 90° , 180° , 270° oder 360° zwischen den Fasern der einzelnen Kassetten. Eine kreisförmige Grundfläche ermöglicht dementsprechend eine Anordnung der Fasern in beliebigen Winkeln.

Vorzugsweise sind beide Grundflächen (G) parallel zueinander und die Mantelflächen plan und senkrecht zu diesen. Das Gehäuse hat in diesem Falle die Form eines geraden Prismas oder Zylinders.

In diesem Falle sind Fasern im wesentlichen senkrecht zur Höhenlinie (h) und folglich parallel zur Grundfläche (G) des Gehäuses (1) angeordnet.

Möglich ist eine Ausführung der Erfindung, bei der die Grundflächen (G) nicht parallel sondern in einem Winkel versetzt angeordnet sind, so dass das Zusammensetzen mehrerer Kassetten über deren Grundflächen (G) einen Körper in Form eines regelmäßigen Prismas oder eines Zylinders oder eines

Hohlzylinders ermöglicht. Im Falle des Zylinders hat die einzelne Kassette somit die Form eines Zylindersegments.

Als Fasern (2) kommen je nach Verwendungszweck unterschiedliche Formen und Materialien in Betracht und können auch in einer Kassette kombiniert werden.

Vorzugsweise werden schlauchförmige Hohlfasern oder Hohlfasermembranen eingesetzt und nachfolgend als Hohlfasern bezeichnet. Eine Kassette, die Hohlfasern oder Hohlfasermembranen enthält, wird nachfolgend Hohlfaserkassette genannt. Die Hohlfasern sind an ihren Enden fest im Inneren der Kassette angebracht. Die Enden der Hohlfasern sind dabei an jeweils einem oder beiden Enden offen oder durch die Verbindung mit dem Gehäuse abgedichtet.

Vorzugsweise sind die offenen Enden der Hohlfasern mit mindestens einem zusätzlichen Hohlraum im Gehäuse verbunden. Das Innere der Hohlfasern und der/die mit ihnen verbundenen Hohlraum/-räume formen dabei ein zusätzliches Kompartiment, welches nachfolgend inneres Kompartiment (5) genannt wird.

Das Gehäuse (1) formt dabei einen Rahmen, der die Fasern (2) und die einzelnen Kompartimente (5,6) im Inneren des Körpers umgibt.

Das innere (5) und äußere (6) Kompartiment sind erfindungsgemäß durch das Hohlfasermaterial (2), das Gehäuse (1) und die Befestigung (3) der Hohlfasern im Gehäuse so getrennt, dass ein Stoffaustausch zwischen diesen beiden Kompartimenten allein über das Material der Hohlfasern erfolgen kann.

Die Befestigung der Fasern im Gehäuse der Kassette geschieht vorzugsweise durch ein Einbetten in eine Vergussmasse (3).

Als Vergussmasse kommen alle gängigen 1-, 2- oder 3-Komponentenkleber (z. B.: Epoxydharz, Polyurethane) oder auch Thermoplaste (z. B.: PE-Heißkleber) oder reaktive Thermoplaste (z. B. thermisch verarbeitbares Polyurethan) oder andere aushärtende Flüssigmassen (z. B. Flüssigkeramik) in Frage.

Alternativ können die Fasern auch direkt in das Material des Gehäuses eingegossen werden.

Die Kassette kann je nach Ausführungsart als Modul in einem System oder auch einzeln eingesetzt werden. Das Gehäuse (1) ist vorzugsweise so konstruiert, dass es durch Kleben, Stecken oder Verschweißen mit den Gehäusen anderer Kassetten verbunden werden kann und die inneren und/oder äußeren Kompartimente mehrerer Kassetten ohne Schlauchverbindungen fluid-dicht miteinander verbunden werden können.

Das Gehäuse (1) enthält mindestens eine Öffnung zur Zu- und/oder Ableitung zu dem äußeren Kompartiment. Die Öffnung kann eine großflächige Öffnung (13) in der oberen oder unteren Grundfläche (G) oder einer Mantelfläche sein, welche die direkte Verbindung mit dem äußeren Kompartiment anderer Faserkassetten ermöglicht.

Vorteilhaft lassen sich die Kassetten durch die große kongruente Grundfläche dabei großflächig mit einander verbinden. Hohlräume zusätzlicher Kompartimente lassen sich entsprechend über großflächige Öffnungen (14) in der Grundfläche (G) oder einer Mantelfläche (M) verbinden.

Das Gehäuse enthält dabei Mittel zur festen oder reversiblen, fluid-dichten Verbindung dieser Öffnungen (13, 14) mit denen anderer Kassetten oder mindestens einer Abdeckung (4). Die Verbindung kann durch Kleben oder Verschweißen erfolgen. Vorzugsweise geschieht die Verbindung aber reversibel durch Steck- oder Clipverbindungen mit entsprechenden Dichtungen.

Alternativ bzw. als zusätzliche Öffnungen enthält das Gehäuse Kanäle (7,8,9,10,11,12), die als Zu- und Ableitungen für Fluide zu den einzelnen Kompartimenten wirken. Die Anschlüsse der Kanäle nach außen sind so gefertigt, dass an sie externe Verbindungen, z. B. Schläuche, aber auch Verbindungen aus festem Material, angeschlossen werden können. Die Anschlüsse können spritzgusstechnisch so gefertigt werden, dass ein einfaches Öffnen, auch vom Anwender, nach Bedarf und Anwendung möglich ist. Werden

einzelne Öffnungen nicht benötigt, können sie mit passenden Stopfen oder Kappen verschlossen werden oder verschlossen bleiben.

Das Gehäuse (1) und die Abdeckung (4) der Kassette bestehen vorzugsweise aus einem rigiden oder flexiblen Polymer, Verbundwerkstoff, Glas, Keramik oder Metall.

Als Polymere kommen dabei alle gängigen Kunststoffmaterialien, wie z. B. Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polyester, Polycarbonate, Polysulfone, Polyethersulfone, aber auch Silikone und Biopolymere oder Verbundwerkstoffe in Betracht. Eine mögliche lichtdurchlässige Ausführung der Abdeckung bzw. des Gehäuses ermöglicht eine Betrachtung im Mikroskop oder andere optische Messungen.

Als Abdeckung (4) kann auch eine Membran, aus einem Material wie z. B. Silikon oder einem anderen selbstheilenden, transparenten Polymer, verwendet werden: Eine solche Abdeckung kann mit geeigneten Instrumenten durchstochen werden und sich selbst wiederverschließen. Dadurch wird eine Manipulation des Kassetteninneren, auch unter dem Mikroskop ermöglicht.

Die Abdeckung (4) kann auch aus einer semipermeablen Flachmembran oder einem Filtergewebe, mit definierter Maschenweite, bestehen.

Die Abdeckung (4) kann auch Öffnungen zum Zu- und/oder Ableiten von Fluiden zu den inneren und/oder äußeren Kompartimenten enthalten.

Die Abdeckung (4) kann dabei einen oder mehrere Hohlräume umschließen, der jeweils mit einem der Kompartimente der Kassette verbunden ist. Eine solche Abdeckung kann in Form einer Wanne (4') oder auch in Form einer zusätzlichen Kassette (ohne Fasern) ausgestaltet sein. Die Verbindung mit den Kompartimenten der Kassette geschieht über Öffnungen in der oberen bzw. unteren Grundfläche (G) oder einer Mantelfläche (M).

Zusätzlich ist es möglich, Kühl oder Heizvorrichtungen, Sensoren, wie z. B. optische und elektrochemische Sensoren, ionenselektive Elektroden, in das Gehäuse oder die Abdeckung der Kassette zu integrieren, um Parameter, wie zum Beispiel Temperatur, pH-Wert, O_2/CO_2 -Partialdruck, Konzentrationen, Leitfähigkeit, Trübung zu messen.

Die Fasern (2) können bei der Anordnung in der Kassette auf definierten seitlichen Abstand gebracht werden oder sie werden ungeordnet in einer statistisch definierten Packungsdichte (Anzahl Fasern pro Fläche) eingebracht. Die Anordnung der Fasern zueinander erfolgt dabei entweder U-förmig oder parallel.

In der parallelen Anordnung sind die Fasern so mit dem Gehäuse verbunden, dass sich ihre beiden Enden in unterschiedlichen Kammern an den jeweils gegenüberliegenden Seiten des Gehäuses befinden.

In der U-förmigen Anordnung befinden sich beide Enden auf der gleichen Kassettenseite. Durch Einbau einer Trennwand auf dieser Kassettenseite können aber beide Enden auch mit zwei unterschiedlichen Kammern verbunden sein. Eine feste Verbindung mit dem Gehäuse ist bei der U-förmigen Anordnung nur an der Seite nötig, an der sich beide Enden der Fasern befinden.

Sowohl in der parallelen, als auch in der U-förmigen Anordnung können die Hohlfasern entweder an einem (Dead-End-Modul), oder beiden Enden offen (Durchflussmodul), oder auch an beiden Enden verschlossen sein.

Die an einem oder beiden Enden offenen Hohlfasern erlauben je nach Porengröße einen Gas- bzw. Flüssigkeits- und/oder Stoffaustausch entsprechend der Eigenschaften der verwendeten semipermeablen Membran. Flüssigkeiten können dabei durch Anschluss externer Pumpen oder Drucksysteme entweder mit kontinuierlichem Druck durch die Membran und durch das Innere der Hohlfasern gepumpt werden oder auch mit alternierendem

Druck (Push-Pull-Verfahren), z. B. durch Anschluss einer Spritzen- oder Kolbenpumpe.

An beiden Enden geschlossene Fasern und auch Filamentfasern können als Füllfäden, als Trägermedium für adhärente Zellen oder Mikroorganismen, als Adsorptionsmedien oder auch zur stoff-spezifischen Behandlung von Fluiden eingesetzt werden.

Je nach Anwendung enthält die Faserkassette eine bis mehrere hundert Faserlagen eines oder verschiedener Faser- oder Hohlfasermaterialien.

Der Durchmesser der Fasern reicht je nach Anwendungszweck von wenigen μm bis zu mehreren Millimetern.

Die Porengröße der Hohlfasern kann je nach Anwendung von wenigen nm bis zu μm Durchmesser reichen. Der Einsatz geschlossenenporiger Fasern ist auch möglich.

Gasdurchlässige Hohlfasern mit einer Porengröße im Nanometerbereich werden zum Beispiel zur Oxygenierung und geschlossenenporige Hohlfasern zum Beispiel zum Transfer von Wärme eingesetzt.

Hinsichtlich des Faser- bzw. Hohlfasermaterials sind keine Einschränkungen gegeben. Die Fasern bestehen meist aus organischen Polymeren, möglich sind aber auch anorganische Materialien, wie Glas, Keramik, SiO_2 , Kohlenstoff oder Metall, oder Mischungen daraus. Die Materialien können hydrophilen bis hydrophoben Charakter haben. Die Polymere können unmodifiziert oder modifiziert, oder Mischungen aus diesen Gruppen sein.

Mögliche Biopolymere sind beispielhaft Zellulose, Seidenfäden und von Mikroorganismen hergestellte Polymere und deren Derivate, wie z. B. Zelluloseester oder -äther.

Mögliche synthetische Polymere sind beispielsweise Polyacrylnitrile, Polyurethane, aliphatische und aromatische Polyamide, Polyimide,

Polysulfone, Polyarylethersulfone, Polycarbonate, Polyolefine, wie z. B. Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polyvinylalkohol, Polyvinylidendifluorid, Polytetrafluorethylen, Teflon, Polyphenylenoxid, Polybenzimidazole und Polybenzimidazolone, Polybenzoxazindione, sowie deren Modifikationen oder aus diesen zusammengesetzte Copolymere, einschließlich Pfropfcopolymeren, oder Mischungen.

Diesen Polymeren können auch hydrophile Polymere wie z. B. Polyethylenoxid, Polyhydroxyether, Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Adsorptionsmaterialien oder andere Stoffe, wie z. B. Silikate, Zeolithe, Aktivkohle, Aluminiumoxid beigemischt sein.

Zusätzlich können auch Fasern mit Trägermaterialien, wie z. B. Aktivkohle oder Ionenaustauscherharzen gefüllt sein oder von diesen umgeben sein.

Ein Beispiel für unterschiedliche Materialien in einer Hohlfaserkassette ist die Kombination von mikroporösen Hohlfasern aus Polysulfon mit Aktivkohlefasern.

Zur stoff-spezifischen Behandlung von Fluiden werden vorzugsweise auf und/oder im Fasermaterial von an den Enden offenen oder geschlossenen Fasern oder Hohlfasern funktionelle Gruppen oder Substanzen (nachfolgend Akzeptoren genannt) immobilisiert, die in spezifischer, selektiver Weise mit einer in dem Fluid enthaltenen Substanz wechselwirken. Solche Wechselwirkungen können beispielsweise Kationen- oder Anionenaustausch, hydrophile oder hydrophobe Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, Affinität oder enzymatische oder katalytische Reaktionen sein. Als Akzeptoren können beispielsweise Antikörper oder Proteine, oder katalytisch aktive Substanzen, wie zum Beispiel Enzyme oder Edelmetalle, Komplexverbindungen oder nichtionischen, ionischen oder zwitterionischen organischen oder anorganischen Substanzen oder adsorbierenden Substanzen wirken. Unter stoff-spezifischer Behandlung eines Fluids sind zum Beispiel die Katalyse von chemischen Reaktionen, die selektive Adsorption von Substanzen oder Zellen, aber auch das selektive oder unspezifische Verhindern einer ebensolchen Bindung, zu verstehen. Zur

Adsorption können dabei beispielsweise Ionenaustauscher, Immunadsorber oder hydrophobe Akzeptoren eingesetzt werden.

Unter stoffspezifischer Behandlung ist aber auch das Abscheiden oder Zurückhalten von Partikel auf Grund ihrer Größe zu verstehen. Zur stoffspezifischen Behandlung kann auch die Faserkassette Partikel enthalten.

Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Hohlfaserkassetten für verschiedene Anwendungen, wie zum Beispiel die Filtration, die Dialyse, die Osmose, einschließlich der Umkehrosmose, die Separation, die Aufkonzentrierung von Flüssigkeiten, das Ernten von Zellen, Substanzen, Antikörpern oder Proteinen, die katalytische Umsetzung von Stoffen, die Adsorption oder Desorption von Substanzen, die Unterstützung von Rückfiltrationsprozessen, das Begasen oder Entgasen von Medien, der physikalische Transfer von Wärme, das Messen verschiedener Parameter, wie pH-Wert, Temperatur oder die Kombination zweier oder mehrerer Anwendungen eingesetzt werden.

Eine weitere Anwendung der Faserkassetten ist der Einsatz als Bioreaktor, beispielsweise zur Kultur von Zellen, Bakterien und/oder Viren. Dabei können diese im inneren Lumen der Fasern, in oder auf dem Fasermaterial oder in Suspension um die Fasern wachsen.

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung ist ein Kassettensystem bestehend aus mindestens zwei miteinander nach Außen hin fluid-dicht, fest oder lösbar verbundenen Faserkassetten. In diesem System sind einzelne Kompartimente (5,6) der einzelnen Kassetten miteinander verbunden. Die Verbindung geschieht dabei über eine Öffnung in den aneinander grenzenden Flächen (13,14) oder über im Rahmen vorgeformter Verbindungskanäle (11,12).

Alle möglichen Anwendungen der einzelnen Kassetten können nach Belieben in einem vom Anwender nach dessen Bedürfnissen zusammengestellten Kassettensystem kombiniert und integriert werden.

Die Verbindung der Kassetten zu einem System kann beispielsweise durch Verschweißen, Verkleben oder durch ein Clip-System oder andere Hilfsmittel erfolgen.

Ein wichtiger Vorteil der Erfindung ist, dass eine direkte Verbindung der einzelnen Kompartimente mehrerer Kassetten ohne Schlauchverbindungen ermöglicht wird.

Die Fluidzu- oder abfuhr zum System kann dabei durch Anschlüsse in den Abdeckungen oder dem Gehäuse erfolgen. Die Abdeckung kann dabei als zusätzliches Fluidreservoir wirken. Sind die einzelnen Kompartimente der Kassetten miteinander verbunden, kann die Medienzufuhr zu einzelnen Kassetten durch die Verbindung zur Nachbarzelle erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Kassetten können in verschiedener Anordnung miteinander kombiniert werden und können entweder parallel oder in Serie geschaltet werden.

Die Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Kassettensystems und damit der gewünschten Materialien kann, je nach Ausführung, sowohl vom Anwender vorgenommen werden, als auch vom Hersteller.

Vorteilhaft können beliebig viele Kassetten zusammengesetzt werden. Ein zusätzliches, die Kassetten umgebendes Gehäuse, welches die Kombinationsvielfalt einschränken würde, ist dabei nicht nötig.

Vorzugsweise erfolgt die direkte Verbindung zwischen den Kompartimenten (5,6) zweier Kassetten dabei über den größten Teil der aneinandergrenzenden Flächen der Kassetten. Vorzugsweise geschieht der Kontakt über je eine Grundfläche (G), da diese kongruent und vorzugsweise groß in Relation zu den Mantelflächen sind. Ein zusätzlicher Vorteil der Verbindung über die Grundflächen ist, dass er in einer Fliesrichtung senkrecht zur Faserrichtung resultiert. Dadurch und durch die großflächige Verbindung ergibt sich ein sehr guter Stoff- bzw. Gasaustausch zwischen den verbundenen Kompartimenten.

Alternativ erfolgt die Verbindung auch über eine der anderen Flächen oder durch eine geeignete Anordnung im Gehäuse vorgeformter Verbindungskanäle.

Ein Kassettensystem kann aus Kassetten (F) verschiedenster Form zusammengesetzt sein.

Vorzugsweise haben die Kassetten dazu zueinander parallele Grundflächen (G) und die Form eines geraden zylindrischen oder prismatischen Körpers, wie beispielsweise eines Quaders oder Quadrats. In diesem Fall ist das Kassettensystem aus senkrecht übereinander angeordneten Kassetten, die über ihre Grundflächen (G) miteinander verbunden werden, aufgebaut.

Wenn die Kassetten gerade Mantelflächen (M) haben, wie beispielsweise bei einer prismatischen Form, kann das Kassettensystem auch seitlich, über die Mantelflächen (M) verbundene Kassetten (F) enthalten.

Das Kassettensystem formt dabei selbst einen zylindrischen oder prismatischen Körper, dessen Grundflächen aus mindestens einer Grundfläche (G) einer einzelnen Kassette (F) besteht.

In einer besonderen Ausführung der Erfindung ist das Kassettensystem aus Kassetten (F) zusammengesetzt, deren Grundflächen (G) nicht parallel zueinander sind.

Die Kassetten sind dabei fächerförmig über die Grundflächen (G) miteinander verbunden. Das Kassettensystem formt dabei vorzugsweise ein regelmäßiges Prisma, einen Zylinder oder einen Hohlzylinder, dessen Grundflächen aus Mantelflächen (M) der einzelnen Kassetten (F) zusammengesetzt sind. Die Kassetten (F) treffen entweder in der Mitte des Kassettensystems direkt zusammen oder bilden in dessen Mitte, im Falle des Hohlzylinders, einen röhrenförmigen Tunnel (s. dazu beispielsweise Fig. 9).

Die Medienzufuhr geschieht hier vorzugsweise durch Öffnungen in den Mantelflächen der Kassetten, die zusammen die Grundfläche des Prismas oder Zylinders bilden. Alternativ kann die Medienzufuhr auch über Öffnungen zu dem röhrenförmigen Tunnel in der Mitte geschehen.

Formt das Kassettensystem einen regelmäßigen Kreiszylinder, ist eine Rollbewegung des Systems dadurch erreichbar, dass man das System auf Rollen bettet. Der Zylinder rollt dabei über die Mantelfläche des Zylinders, welche aus Mantelflächen (M) der einzelnen Kassetten zusammengesetzt ist. Letzteres System kann in einem für Rollflaschen geeigneten Zellkulturschrank (erhältlich beispielsweise von Wheaton Science Products, NJ, USA) eingebracht werden.

Enthält das System eine röhrenförmige Öffnung in der Mitte, kann in diese eine Achse eingesetzt werden, die eine Rotation des ganzen Systems erlaubt.

Vorteilhaft lässt sich dadurch eine Rotation des Zylinders erreichen, ohne dass dieser in einen Zellkulturschrank für Rollflaschen eingebracht werden müsste. Ein solcher Bioreaktor kann mit einer Heizvorrichtung und Fluid-zu- und -abfuhr unabhängig von einem Zellkulturschrank betrieben werden.

Vorteilhaft wird durch die kontinuierliche Bewegung eines solchen Systems durch Rollen oder Rotation ein Absetzen der Zelle auf dem Boden verhindert und ein optimales Umspülen der Zellen mit Medien erreicht.

Bei zahlreichen Anwendungen ist die nachfolgende Anwendung vieler stoffspezifischer Behandlungen wünschenswert bzw. nötig. Häufig müssen so beispielsweise zur Aufreinigung eines Proteins mehrere Chromatographie-, Filtrations- oder Dialyseschritte nacheinander angewandt werden. Im erfindungsgemäßen System wird dies durch eine Hintereinanderschaltung von Kassetten verschiedener Materialien stark vereinfacht. So kann zum Beispiel in der ersten Kassette nach der Molekülgröße, in der zweiten mit einem Ionenaustauschmaterial und in der dritten nach der Immunoaffinität getrennt werden.

Vorteilhaft ist im erfindungsgemäßen System auch eine individuelle Zu- oder abfuhr von Fluiden zu einzelnen Kassetten möglich. Durch den Einsatz von Fasern verschiedener Materialien (z. B. verschiedener Porengröße,

Akzeptorgruppen) in den einzelnen Kassetten wird zum Beispiel die Fraktionierung von den in den Fluiden enthaltenen Stoffen entsprechend der Wechselwirkung mit den Fasermaterialien (z. B. Ausschluss durch Größe, Adsorption) möglich.

Die einzelnen Kompartimente unterschiedlicher Kassetten können durch das Gehäuse (1) oder eine Abdeckung (4) voneinander getrennt sein.

Vorzugsweise sind in einem solchen Faserkassettsystem mindestens zwei aneinandergrenzende Kompartimente (5,6) unterschiedlicher Kassetten durch eine Abdeckung (4) semipermeabel miteinander verbunden oder voneinander getrennt.

Durch die Wahl einer Abdeckung (4) aus entsprechendem Material können die Kompartimente auch semipermeabel verbunden werden. Das heißt, die Abdeckung kann als Trennwand, semipermeable Membran oder Filter wirken.

In einer besonderen Ausführung des erfindungsgemäßen Kassettsystems formen mehrere Kassetten mit einer Bodenplatte (P) ein gemeinsames Gehäuse, welches Kanäle zur Zu- und/oder Ableitung von Medien zu den einzelnen Kassetten enthält. Die Verbindung zu einem Gehäuse kann z. B. durch Verkleben oder auch durch die spritzgusstechnische Fertigung aus einem Guss erreicht werden. In diesem Gehäuse können Kompartimente unterschiedlicher Kassetten zu einem gemeinsamen Kompartiment und/oder Kanälen im Träger direkt verbunden sein.

In einem solchen plattenförmigen Kassettsystem können Zellen in den einzelnen Kassetten sowohl in parallel gezüchtet, als auch untersucht werden. Damit ist dieses Kassettsystem optimal geeignet für die Verwendung in Reihenuntersuchungen oder ähnlichen Anwendungen.

Zur Erfindung gehört auch eine Anordnung aus mindestens einer Faserkassette oder mindestens einem Faserkassettsystem und einem Träger (T), der für

jede Faserkassette oder Faserkassettensystem Vorrichtungen zur Halterung der Kassette bzw. des Kassettensystems und Vorrichtungen für die Zu- und/oder Ableitungen von Medien zu den einzelnen Kassetten enthält. Die Anordnung mehrerer Faserkassetten oder Kassettensysteme im Träger erfolgt dabei horizontal nebeneinander und/oder übereinander. Die Verbindung der einzelnen Kassetten mit dem Träger kann über eine Grundfläche oder eine Mantelfläche erfolgen. Die Träger haben die Funktion der geometrischen Fixierung der Einzelsysteme sowie der Zu- bzw. Ableitung von Medien und Produkten zu den Kassetten durch die im Träger enthaltenen Kanäle oder Schläuche.

Die Kassetten können, je nach Medium und Verwendungszweck, durch die zuführenden Kanäle/Schläuche individuell, in Serie oder parallel versorgt werden. Die Kassetten/Kassettensysteme können hierbei fest oder reversible mit dem Träger verbunden sein. Eine flexible Verbindung wird z. B. durch Steck- und/oder Clipverbindungen erreicht.

Die Vorrichtungen zur Halterung sind vorzugsweise in Form von Steckplätzen oder Schubfächern ausgeführt, in die Kassetten reversibel eingesetzt werden können.

Alternativ erfolgt die Halterung auch durch spezielle Konnektoren, die in Aussparungen in einem plattenförmigen Träger gesteckt werden. Diese Konnektoren enthalten vorzugsweise in ihrem inneren Kanäle, die als Ab- und zu Leitungen mit den einzelnen Kompartimenten in den Kassetten verbunden sind. Durch das Einstecken der Konnektoren werden die Kanäle in den Konnektoren reversibel und steril mit den Kanälen im Träger zur Medienzu- und abfuhr verbunden.

Eine bevorzugte Ausführung des Trägers ist in Form eines Regals, in dem mehrere Kassetten platzsparend vertikal übereinander bzw. nebeneinander angebracht werden können. Eine andere vorzugsweise Ausführung des Trägers ist eine Platte, auf dem mehrere Kassetten horizontal nebeneinander angebracht werden können.

Die horizontale Anordnung von mehreren Kassetten auf einem Träger in Form einer Platte erlaubt einen guten Zugang zur Manipulation und Untersuchung einzelner Kassetten/Kassettensystemen, ohne dass die Verbindung zur Platte gelöst werden müsste.

Bei einer Anordnung in einem Träger in Form eines Regals können die einzelnen Kassetten zur Untersuchung oder Manipulation entnommen werden. Die Automatisierung durch den Einsatz von Roboterarmen ist möglich.

Anhand beigefügter Zeichnungen werden Ausführungsbeispiele der Erfindung näher beschrieben. Dabei zeigen:

- Fig. 1. Horizontaler Schnitt durch eine Hohlfaserkassette mit offenen Enden der Hohlfasern
- Fig. 2 Vertikaler Schnitt durch eine Hohlfaserkassette nach Fig. 1
- Fig. 3 Horizontaler Schnitt durch eine Hohlfaserkassette, bei der die Hohlfasern an einem Ende offen und am anderen geschlossen sind.
- Fig. 4 Horizontaler Schnitt durch eine Hohlfaserkassette mit verschlossenen Enden der Hohlfasern
- Fig. 5 Schnittdarstellung eines Hohlfaserkassettensystems mit 3 unterschiedlichen übereinander angeordneten Faserkassetten.
- Fig. 6 Schnittdarstellung eines Hohlfaserkassettensystems mit 4 verschiedenen Fasern enthaltenden Kassetten.
- Fig. 7 Schnittdarstellung eines Hohlfaserkassettensystems mit 2 nebeneinander angeordneten Faserkassetten
- Fig. 8 Vertikaler Schnitt durch zwei Hohlfaserkassetten mit in einem Winkel versetzt zueinander angeordneten Grundflächen.
- Fig. 9 Schnittdarstellung eines Kassettensystems zur Aufzucht von Zellen unter Rotation.
- Fig. 10 Draufsicht auf ein Faserkassettensystem bestehend aus 24 Hohlfaserkassetten und einer Grundplatte
- Fig. 11 Dreidimensionale Darstellung einer Anordnung bestehend aus einem regalförmigen Träger und 6 darin eingesetzten Hohlfaserkassetten, sowie Horizontaler Schnitt durch zwei Hohlfaserkassetten mit Konnektoren zur Verbindung mit einem Träger.
- Fig. 12 Dreidimensionale Darstellung einer Hohlfaserkassette analog Fig.1 und 2
- Fig. 13 Dreidimensionale Darstellung eines Hohlfaserkassettensystems mit 3 Kassetten wie aus Fig.12

Fig. 1 zeigt einen horizontalen Schnitt durch eine Hohlfaserkassette mit zwei parallelen quadratischen Grundflächen G, in der beide Hohlfaserenden (2) offen sind.

In einem Gehäuse (1) ist eine planare Schicht parallel angeordneter Hohlfasern (2) eingefasst. Dazu sind die Hohlfasern (2) an ihren Enden mit der Vergussmasse (3) in das Gehäuse (1) eingegossen, so dass beide offenen Enden der Hohlfasern in das innere Kompartiment (5) zeigen. Das Gehäuse ist durch seine Konstruktion, durch die Vergussmasse und die Hohlfasern in das innere Kompartiment (5) und das äußere Kompartiment (6) aufgeteilt. Ein Stoffaustausch zwischen den Kompartimenten kann allein durch die Poren der Hohlfasern erfolgen.

Das Gehäuse (1) enthält die Kanäle (7 und 8) zur Zu- bzw. Abfuhr von Gasen und Flüssigkeiten zu dem inneren Kompartiment (5), und die entsprechenden Kanäle (9 und 10), zur Zu- bzw. Abfuhr von Gasen und Flüssigkeiten zum äußeren Kompartiment (6).

Fig. 2 zeigt einen vertikalen Schnitt durch eine Hohlfaserkassette nach Fig. 1. Das äußere Kompartiment (6) ist dabei nach oben und unten durch je eine Abdeckung (4) auf den Grundflächen (G) abgeschlossen. Die Abdeckungen sind hier als flache Deckel ausgeführt, welche jeweils die gesamte Grundfläche überspannen. Die fluid-dichte Verbindung der Abdeckungen mit dem Gehäuse geschieht über, in der Graphik nicht dargestellte, Steckverbindungen in den Grundflächen. Dargestellt sind die Zu und Ableitungen (7,8) für Kompartiment (5) in den Mantelflächen (M). Nicht dargestellt sind die Zu- und Ableitungen (9,10) für Kompartiment (6) in den Mantelflächen an der Stirn bzw. Rückseite der Kassette.

Die Hohlfaserkassette nach Fig. 1 und Fig. 2 kann zum Beispiel zur Dialyse eingesetzt werden. Für diesen Anwendungszweck wird beispielhaft eine semipermeable Hohlfaser mit einer Ausschlussgröße im Bereich um 2-50 kD (50% Cut-off) gewählt. Dabei wird die zu dialysierende Flüssigkeit durch die Zu- und Ableitungen (7,8) durch das innere Kompartiment (5) der Hohlfasern (2) geleitet.

Die äußere Seite der Hohlfasern (2) wird im Kompartiment (6) durch die Zu- und Ableitungen (9,10) mit der Pufferlösung, gegen die dialysiert werden soll, umspült.

Die nach Fig. 1 und Fig. 2 dargestellte Hohlfaserkassette kann auch als mikroskopierbarer Bioreaktor eingesetzt werden. Die obere und untere Abdeckung (4) besteht dabei aus einem Material, dass für die optische Mikroskopie geeignet ist. Dabei wachsen Zellen oder Mikroorganismen im äußeren Kompartiment (6) adhärent oder in Suspension. Die Versorgung mit Nährmedien, Sauerstoff und Kohlendioxid erfolgt vorteilhaft durch ein an Zu- und Ableitungen (7,8) angeschlossenes Schlauchsystem. Zu- und Ableitungen (9,10) werden zum Beispiel zum Einbringen und Ernten der Zellen oder Mikroorganismen verwendet. Zur Verfolgung des Wachstums und der Morphologie der Zellen und anderer optisch auswertbarer Parameter wird die Hohlfaserkassette unter ein Mikroskop platziert.

Fig. 3 zeigt einen horizontalen Schnitt durch eine Hohlfaserkassette, in der die Hohlfasern nur an einem Ende offen sind.

Die Vorrichtung ist analog der aus Fig. 1 beschriebenen, mit dem Unterschied, daß die Hohlfasern nur an einer Seite geöffnet sind. Dementsprechend hat das innere Kompartiment (5) nur einen Anschluss (7), durch den in das Innere der Hohlfasern (2) Fluide ein- oder abgeleitet werden können.

Die Hohlfaserkassette nach Fig. 3 kann zum Beispiel zur Begasung von Medien eingesetzt werden. Dazu wird ein Gas durch Anschluss (7) durch die Hohlfasern eingeleitet.

Die Hohlfaserkassette nach Fig. 3 kann auch zur Filtration verwendet werden. Dazu wird vorteilhaft die zu filtrierende Flüssigkeit durch die Zu- und Ableitungen (9,10) in das äußere Kompartiment geleitet und die filtrierte Flüssigkeit durch den Anschluss (7) abgeleitet.

Die Hohlfaserkassette nach Fig. 3 kann auch zum Beispiel zur selektiven Bindung oder Umsetzung von Stoffen eingesetzt werden. Dabei befinden sich in

oder auf den Hohlfasern (2) entsprechende stoffspezifisch bindende oder katalytisch wirkende Gruppen. Die Lösung, die den umzusetzenden Stoff enthält, wird vorteilhaft durch die Zu- und Ableitungen (9,10) in das äußere Kompartiment geleitet und die umgesetzte Flüssigkeit durch den Anschluss 7 abgeleitet.

Fig. 4 zeigt einen horizontalen Schnitt durch eine Hohlfaserkassette, in der beide Hohlfaserenden geschlossen sind.

Die Vorrichtung ist analog der in Fig. 1 beschriebenen, mit dem Unterschied, dass die Hohlfasern an beiden Enden verschlossen sind. Die Hohlfaserkassette nach Fig. 4 kann zum Beispiel zur Kultivierung adhärenter Zellen eingesetzt werden. Die Zellen wachsen dabei an der Außenseite der Hohlfasern. Die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff und Kohlendioxid erfolgt dabei entweder durch die Öffnungen (9,10) oder vorteilhaft durch die Kombination mit anderen Kassetten analog Fig. 5.

Fig. 5 zeigt eine vertikale Projektion durch ein Hohlfaserkassettensystem.

In diesem System sind drei verschiedene Hohlfaserkassetten, jeweils eine Kassette analog Fig. 3, 4 und 1 aufgebaut, miteinander durch, in der Graphik nicht dargestellte, Steckverbindungen in den Grundflächen (G) verbunden. Die Hohlräume der einzelnen Kassetten, welche die Fasern umgeben, sind dabei großflächig über Öffnungen (14 - dargestellt durch eine gestrichelte Linie) in den Grundflächen miteinander verbunden und bilden ein gemeinsames äußeres Kompartiment (6). Abdeckungen (4), die durch Steckverbindungen mit den Grundflächen verbunden werden, schließen das gemeinsame äußere Kompartiment (6) fluid-dicht nach oben und unten ab.

Da das in Fig. 5 dargestellte Kassettensystem nur ein gemeinsames äußeres Kompartiment (6) hat, ist jeweils eine Zu- und Ableitung (9,10) für das gemeinsame äußere Kompartiment ausreichend. Diese befinden sich an der Stirn bzw. Rückseite der Kassetten und sind nicht dargestellt.

Ein System nach Fig. 5 ist ein Beispiel für einen möglichen Bioreaktor, in dem adhärente Zellen in der mittleren Kassette (analog Fig. 4) an den an beiden

Enden verschlossenen Hohlfasern oder Trägerfasern wachsen und durch die anderen beiden Hohlfaserkassetten mit Nährstoffen (oberste Kassette analog Fig.1), Sauerstoff und Kohlendioxid (unterste Kassette analog Fig 3.) versorgt werden.

Durch die Hohlfasern können die Zellen dabei nicht nur mit Medien versorgt werden, sondern auch von diesen ins Medium sekretierte Produkte, wie z. B. Antikörper abgetrennt und aufgereinigt werden.

Die Produktion eines Proteins durch eine Zellkultur und gleichzeitige Aufreinigung durch mehrere stoffspezifische Separationsschritte wird beispielhaft in **Fig. 6** erläutert. Das in Fig. 6 dargestellte System ist aus vier übereinander gestapelten, großflächig miteinander verbunden Hohlfaserkassetten aufgebaut und durch 2 Abdeckungen (4,4') nach oben und unten abgeschlossen. Die einzelnen Kassetten sind untereinander und mit den Abdeckungen über, nicht dargestellte, Steckverbindungen in den Grundflächen fluid-dicht miteinander verbunden. Die obere Abdeckung (4) besitzt einen Anschluss (9) zur Medienzufuhr zum äußeren Kompartiment (6) der obersten Kassette. Die inneren Kompartimente, der ersten und zweiten Kassette sind über Öffnungen (13 – dargestellt durch eine gepunktete Linie) in den Grundflächen großflächig miteinander verbunden. Auf gleiche Weise sind die inneren Kompartimente der dritten und der vierten Kassette miteinander verbunden. Die äußeren Kompartimente der zweiten und der dritten Kassette sind analog über entsprechende Öffnungen in den Grundflächen (14 – dargestellt durch eine gepunktete Linie) verbunden.

Die untere Abdeckung (4') enthält einen Hohlraum, der als Auffangbehälter wirkt und mit dem äußeren Kompartiment der untersten Kassette verbunden ist, sowie einen Anschluss (10) zu diesem.

Im äußeren Kompartiment (6) der obersten Kassette wachsen die Zellen und sekretieren das gewünschte Protein in das Medium. Das Medium wird durch Anschluß (9) in der oberen Abdeckung (4) zum äußeren Kompartiment der obersten Kassette zugeleitet und fließt durch das ganze System nach unten und wird durch Anschluss (10) in der unteren Abdeckung (4') abgeleitet.

Anschlüsse (9) und (10) lassen sich durch eine Pumpe verbinden um eine kontinuierliche Medienzirkulation zu gewährleisten.

Durch die als Vorfilter wirkenden Hohlfasern (2) mit grober Porengröße wird das Protein enthaltende Medium in einem ersten Filtrationsschritt von Schwebstoffen, Zellen und Zellresten getrennt und durch die Verbindung der beiden inneren Kompartimente in die zweite Kassette geleitet. Dort wird die Proteinlösung durch Hohlfasern mit kleinerer Porengröße, das Protein von größeren Molekülen abgetrennt und tritt durch das Fasermaterial in das äußere Kompartiment der zweiten Kassette, welches mit dem äußeren Kompartiment der dritten Kassette verbunden ist. Das innere Kompartiment der zweiten Kassette kann gegebenenfalls durch die Anschlüsse (7) und (8) gespült werden.

Durch die Akzeptorgruppen enthaltenden Hohlfasern in der dritten Kassette werden durch eine Affinitätschromatographie von anderen unerwünschten Stoffe von dem Protein getrennt. Die das gewünschte Protein enthaltene Lösung tritt dabei durch das Fasermaterial in das innere Kompartiment der dritten Kassette, welches mit dem inneren Kompartiment der untersten Kassette verbunden ist. Die unerwünschten Stoffe bleiben im äußeren Kompartiment der dritten Kassette zurück und können gegebenenfalls durch einen zusätzlichen, in der Schnittdarstellung nicht sichtbaren, Anschluss zum äußeren Kompartiment abgeleitet werden.

Durch die Porengröße der Hohlfasern der unteren Kassette im Namoterbereich wird das Protein im inneren Kompartiment aufkonzentriert und kann durch die Anschlüsse 7 und 8 abgeleitet werden. Die Flüssigkeit des Mediums und kleinere Moleküle fließen durch die Hohlfasern in das äußere Kompartiment der untersten Kammer und in den damit verbunden Auffangbehälter in der Abdeckung (4). Der Auffangbehälter kann durch den Anschluss (10) geleert werden.

Vorteilhaft können bei der Erneuerung der Zellen, oder bei einem Verstopfen der Hohlfasern in den oberen Kassetten, die betroffenen Kassetten einzeln ausgewechselt werden. Die unteren Kassetten, deren innere Kompartimente die aufkonzentrierte Proteinlösung enthalten, können weiterverwendet werden.

Dadurch wird ein möglicher Verlust an Protein durch Adsorption an Oberflächen minimiert.

Um das System zu vergrößern können beispielsweise, anstatt der obersten Kassette, mehrere des selben Typs, mit den inneren Kompartimenten verbunden, übereinander gesetzt werden.

In die oberste Kassette können Heizdrähte oder geschlossenporige Hohlfasern, durch die auf die gewünschte Temperatur temperiertes Wasser geleitet wird, integriert werden. Durch eine solche Heizvorrichtung wird die Kultur außerhalb eines speziellen Brutschranks möglich. Gleichzeitig lässt sich durch eine entsprechende Kühlvorrichtung in den unteren beiden Kassetten, die aufkonzentrierte Proteinlösung kühlen.

Fig. 7 zeigt eine horizontale Projektion durch ein Hohlfaserkassettensystem.

In diesem System sind zwei Hohlfaserkassetten, je eine analog Fig. 1 bzw. Fig. 2 aufgebaut, miteinander verbunden. Die Kassetten sind dabei über, nicht dargestellte, Steckverbindungen in ihren Mantelflächen (M) und Verbindungskanäle (11,12) zwischen den inneren (5) und äußeren (6) Kompartimenten verbunden.

Für das in Fig. 7 dargestellte System gelten die gleichen Anwendungsgebiete, wie für die Faserkassette aus Fig. 1 und 2, wobei durch die Reihenschaltung zweier Kassetten das Volumen des Systems vergrößert wird.

Fig. 8A und **Fig. 8B** zeigen je einen vertikalen Schnitt durch eine Hohlfaserkassette, die analog Fig. 1 und Fig. 2 aufgebaut ist, mit dem Unterschied, dass rechteckige Grundflächen in einem Winkel versetzt zueinander angeordnet sind. In beiden Figuren sind die Fasern (2) nahezu parallel zu einer der Grundflächen (G) bzw. einer dazwischen liegenden Mittelebene (E) angeordnet. Die Orientierung der Fasern in Fig. 8A ist dabei senkrecht zu der Faserorientierung in Fig. 8B. Beide Kassetten enthalten Anschlüsse zur Fluid Zu- und Ableitung zu den einzelnen Kompartimenten, diese sind in Fig. 8A und Fig. 8B nicht dargestellt.

In Fig. 8A ist eine Hohlfaserlage (2) angeordnet, die durch kleine Kreise dargestellt ist. Das Innere der Kreise stellt das Faserlumen dar. Die Fasern sind parallel zur rechten und linken Mantelfläche (M) angeordnet.

In Fig. 8B sind drei Faserlagen (2) eingezeichnet, die senkrecht oder nahezu senkrecht zur rechten und linken Mantelfläche (M) angeordnet sind. Die Fasern liegen je in einer Mittelebene (E1, E2, E3) zwischen den Grundflächen (G) der Kassette liegen.

Fig. 9 zeigt eine Darstellung eines Kassettensystems zur Aufzucht von Zellen unter rollenden Bedingungen. Dieses System ist aus 12 Kassetten (F), aufgebaut wie in Fig. 8A dargestellt, mit dem Unterschied, dass je eine Mantelfläche (M) konkav und die andere konvex gewölbt ist. Die einzelnen Faserkassetten sind dabei so zusammengesetzt, dass das Kassettensystem einen Zylinder mit einer kreisförmigen Grundfläche formt. Die einzelnen Kassetten sind dazu über je eine Grundfläche (G) durch ein Stecksystem großflächig verbunden.

Die konvexen Mantelflächen der einzelnen Kassetten zeigen nach Außen und formen die Mantelfläche des Zylinders. Die konkaven Mantelflächen der einzelnen Kassetten zeigen nach innen und formen in der Mitte des Zylinders einen Hohlraum, durch den ein weiteres in Fig.9 nicht dargestelltes Bauelement gesteckt werden kann.

Das Bauelement enthält Zu- und Ableitungen, die mit den Zu- und Ableitungen zu den einzelnen Kompartimenten der Kassetten (5,6) verbunden werden können. Die Zu- und Ableitungen sind in Fig. 9 nicht dargestellt. Das Bauelement wirkt gleichzeitig als Rotationsachse und kann so ausgeführt sein, dass durch einen Anschluss an einem Ende an einen Elektromotor eine Rotation des Zylinders erreicht wird.

Ein solcher Bioreaktor kann mit einer wie zu Fig. 6 beschriebenen Heizvorrichtung und Fluidzu- und -abfuhr unabhängig von einem Zellkulturschrank betrieben werden.

Fig. 10 zeigt eine Draufsicht auf ein Faserkassettensystem bestehend aus 24 (4x6) Hohlfaserkassetten (F) und einer Grundplatte (P) zum Einsatz als Bioreaktor für zelluläre Reihenuntersuchungen. Eine feste Verbindung der Kassetten mit der Grundplatte wird dadurch erreicht, dass die Grundplatte (P) und die einzelnen Kassetten (F) spritzgusstechnisch in einem Stück geformt werden. Die einzelnen Kassetten und die Grundplatte formen dabei ein gemeinsames Gehäuse (1), das in seinem Inneren, in Fig. 10 nicht dargestellte, Kanäle und an der Seite Konnektoren (K) für die Zu- und Ableitung von Fluiden enthält.

Die einzelnen Kassetten sind dabei analog wie die in Fig. 1 dargestellten aufgebaut, mit dem Unterschied das die Kanäle im Inneren der Bodenplatte direkt mit dem Inneren der Hohlfasern verbunden sind und mit dem Lumen der Hohlfasern ein für alle Kassetten gemeinsames inneres Kompartiment formen und die äußeren Kompartimente keine eigenen Zuleitungen haben.

Die einzelnen Kompartimente und die Vergussmasse sind aus Gründen der Übersicht in Fig. 10 nicht dargestellt, die Hohlfasern sind nur schematisch durch Striche dargestellt.

Jede Kassette (F) enthält ein eigenes, von den anderen Kassetten getrenntes äußeres Kompartiment, das die Hohlfasern (2) umgibt. Die äußeren Kompartimente sind durch die Grundplatte (P) nach unten verschlossen, nach oben jedoch großflächig geöffnet. Die Öffnungen der äußeren Kompartimente nach oben können durch einzelne, je ein Kompartiment abdeckende Deckel, oder durch einen durchgehenden, die ganze obere Fläche des Gehäuses abdeckenden, Deckel verschlossen werden.

In einem solchen Kassettensystem können Zellen durch die Öffnung des äußeren Kompartiments nach oben eingebracht werden und wachsen je nach Zelltyp in, auf oder in Suspension um die Fasern (2). Diese Form des Kassettensystems analog einer Multiwellplatte (wie z. B. häufig für Immunassays eingesetzt) erlaubt die Untersuchung von Zellen die parallel in den einzelnen Kassetten (F) wachsen. Der einfacheren Darstellung ist das Kassettensystem mit 24 Kassetten dargestellt, entsprechend ist aber auch eine

Ausführung mit beispielsweise 96 (8x12) Kassetten möglich. Die komplette Platte kann so auch automatisierbar z. B. in ein Plattenlesegerät eingesetzt oder unter einem Mikroskop untersucht werden.

In **Fig. 11A** und **Fig. 11B** sind Kassetten dargestellt, die man über spezielle Konnektoren (K) mit einem Träger (T) verbinden kann. In **Fig. 11C** ist eine solche Anordnung aus einem Träger (T) und 6 Kassetten (F) dargestellt.

Die in Fig. 11A und Fig. 11B dargestellten Kassetten sind analog der Kassette aus Fig. 1. und Fig. 2 aufgebaut, mit dem Unterschied, dass sich die Zu- und Ableitungen (7,8,9,10) alle an einer Mantelfläche (M) befinden und in Form von Konnektoren (K) ausgeführt sind, welche die Verbindung mit einem Träger (T) erlauben. Die in Fig. 11A dargestellte Kassette enthält ausschließlich Zu- und Ableitungen (7,8) zum inneren Kompartiment (5). Die in Fig. 11B dargestellte Kassette enthält zusätzlich auch Zu- und Ableitungen (9,10) zum äußeren Kompartiment (6). Die Medienflussrichtung durch die Kassette ist jeweils durch Pfeile dargestellt.

In Fig. 11C ist eine Anordnung bestehend aus einem plattenförmigen, wie ein Regal wirkenden, Träger (T) mit 9 Steckplätzen. In 6 Steckplätze sind Hohlfaserkassetten (F) eingesteckt, die analog zu der in Fig. 11A dargestellten aufgebaut sind. Der oberste und die beiden untersten Steckplätze sind freigelassen. Der Träger (T) enthält im Inneren durch gestrichelte Doppellinien angedeutete Kanäle zur Zu- und Ableitung von Medien und durch Kreise dargestellte Aussparungen (A) zur Verbindung mit den Konnektoren (K) der Kassetten. Die Medienflussrichtung durch die Kanäle im Träger ist durch Pfeile dargestellt.

Die Verbindung der Konnektoren (K) mit den Aussparungen (A) dienen der reversiblen sterilen Verbindung der Kanäle im Träger mit den Kompartimenten (5,6) in der Kassette (F). Gleichzeitig dient diese Verbindung der Fixierung der einzelnen Kassetten (F) im Träger (T).

Eine Anwendung dieser Anordnung ist die Aufzucht von Zellen in den einzelnen, als Bioreaktor fungierenden Faserkassetten. Vorteilhaft erlaubt diese Anordnung eine platzsparende Anordnung einer Vielzahl von Bioreaktoren und die Entnahmen einzelner Kassetten z. B. durch ein Roboterarm.

Analog können über Konnektoren oder in Schubfächer eines entsprechenden regalförmigen Trägers auch ganze Hohlfaserkassettsysteme fixiert werden, z. B. die in Fig. 10 dargestellten.

Fig. 12 zeigt eine dreidimensionale Darstellung einer Hohlfaserkassette, aufgebaut wie in Fig. 1 und 2 mit dem Unterschied, dass die Zu- und Ableitungen (9,10) zu dem inneren und äußeren Kompartiment nicht über 4 sondern nur 2 Mantelflächen verteilt sind und die Grundflächen an ihren Ecken abgeschnittenen sind.

Fig. 13 zeigt eine dreidimensionale Darstellung eines Hohlfaser-Kassettsystems aufgebaut aus 3 Kassetten (F) entsprechend Fig. 12 und einer flachen Abdeckung (4) nach oben, sowie einer wannenförmigen Abdeckung (4') nach unten. Die Kassetten sind in dieser Darstellung so aufeinander gesetzt, dass sich eine senkrecht versetzte Faserrichtung ergibt.

Aufstellung der verwendeten Bezugszeichen:

In den beigefügten Zeichnungen sind die einzelnen Elemente der Hohlfaserkassette, wie folgt nummeriert:

- | | |
|------------|--|
| 1 | Gehäuse |
| 2 | Hohlfasern |
| 3 | Vergussmasse |
| 4 | Abdeckung |
| 5 | inneres Kompartiment,
mit dem Inneren der Hohlfasern verbunden |
| 6 | äußeres Kompartiment,
mit dem Äußeren der Hohlfasern verbunden |
| 7 und 8 | Zu- und Ableitungen zum inneren Kompartiment 5 |
| 9 und 10 | Zu- und Ableitungen zum äußeren Kompartiment 6 |
| 11 | Verbindungskanal zwischen den inneren Kompartimenten zweier
Kassetten |
| 12 | Verbindungskanal zwischen den äußeren Kompartimenten zweier
Kassetten |
| 13 | großflächige Öffnung in der Grundfläche zum äußeren
Kompartiment |
| 14 | großflächige Öffnung in der Grundfläche zum inneren
Kompartiment |
| A | Aussparung in einem Träger zur Verbindung mit einem Konnektor |
| E1, E2, E3 | Mittelebenen |
| F | einzelne Faserkassette in einem System oder in einer Anordnung |
| G | Grundfläche |
| h | Höhenlinie |
| K | Konnektoren |
| M | Mantelfläche |
| P | Grundplatte |
| T | Träger |

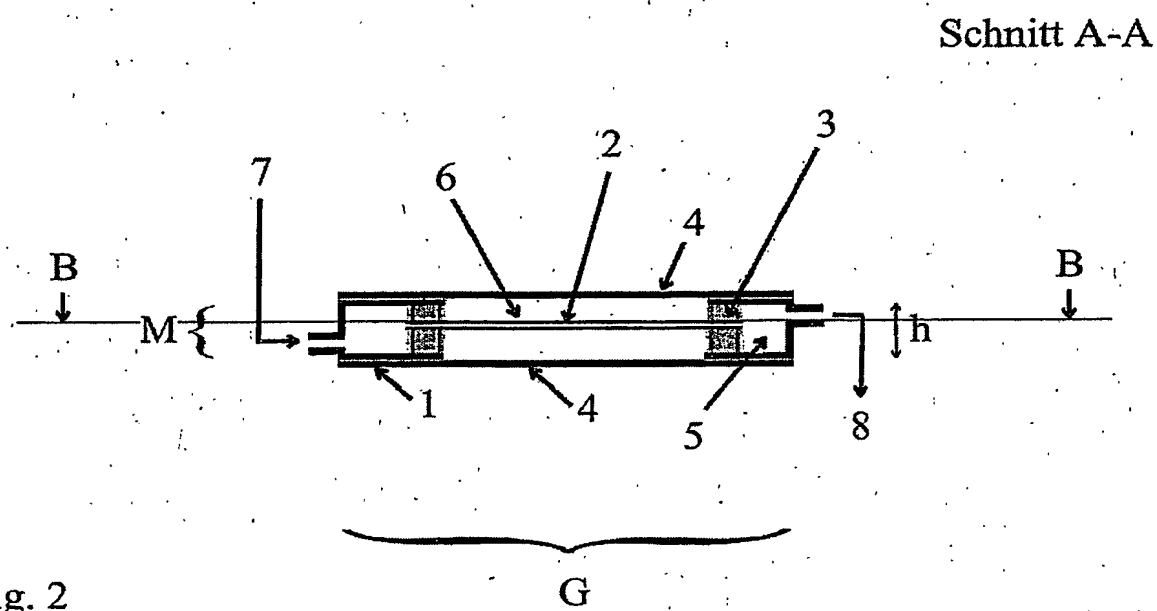
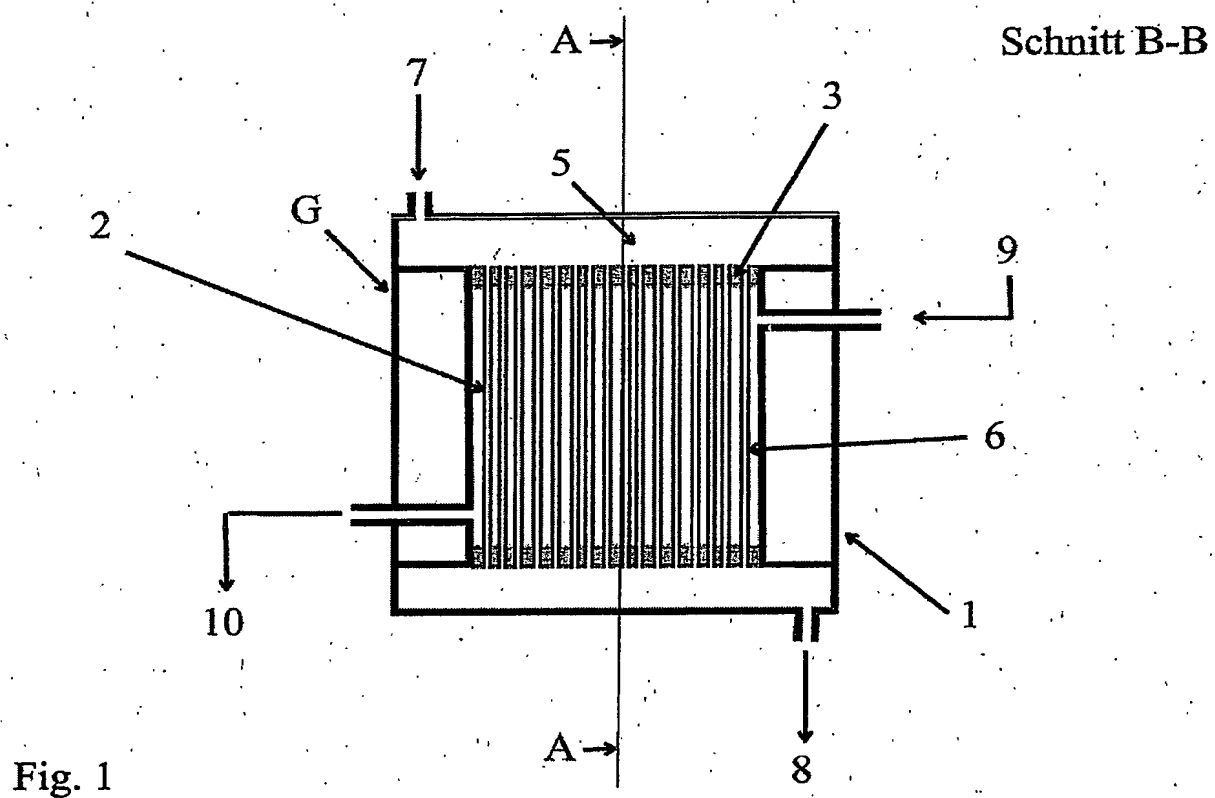
Patentansprüche:

1. Faserkassette
bestehend aus einem Gehäuse (1)
das von 2 kongruenten Grundflächen (G) und mindestens einer
Mantelfläche (M) begrenzt wird
und in seinem Inneren mindestens einen Hohlraum enthält,
mit mindestens einer Lage von Fasern oder Faserbündeln oder
Hohlfasern (2),
die im Inneren des Gehäuses im wesentlichen parallel zu mindestens
einer Mittelebene angeordnet und mit ihren Enden fest im Inneren des
Gehäuses verankert sind,
wobei ein Hohlraum ein äußeres Kompartiment (6) formt,
welches das Äußere der Fasern (2) umgibt,
wobei die Mittelebene die Grundflächen nicht innerhalb des Hohlraums,
der das äußere Kompartiment (6) formt, schneidet,
und das Gehäuse mindestens eine Öffnung zur Zu- und/oder Ableitung
von Fluiden aufweist.
2. Faserkassette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das
Gehäuse (1) die Form eines Körpers mit polygonalen oder kreisförmigen
Grundflächen hat.
3. Faserkassette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
unterschiedliche Fasermaterialien in einer Kassette miteinander
kombiniert werden.
4. Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, dass mindestens ein Teil der Fasern (2) Hohlfasern
oder Hohlfasermembranen sind.

5. Faserkassette nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasern (2) an mindestens einem Ende offen sind und die Kassette mindestens ein zusätzliches inneres Kompartiment (5) enthält, mit dem die offenen Enden der Hohlfasern verbunden sind, so dass ein Stoffaustausch zwischen innerem und äußerem Kompartiment (5,6) nur über das Material der Hohlfasern erfolgen kann.
6. Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse (1) mindestens eine großflächige Öffnung zu einem darin liegenden Kompartiment (5,6) enthält und Mittel zur fluid-dichten Verbindung mit Kompartimenten anderer Kassetten und/oder einer oder mehrer Abdeckung/-en (4) aufweist.
7. Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse (1) Kanäle (7,8,9,10,11,12) zur Zu- oder Ableitung von Fluiden zu dem inneren (5) und/oder äußeren Kompartiment (6) enthält.
8. Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse (1) und/oder die Abdeckung (4) aus einem flexiblen oder rigiden Polymer oder Metall oder Glas oder Keramik oder aus einem lichtdurchlässigen Material besteht.
9. Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Abdeckung (4) aus einem sich nach dem Durchstechen selbst wieder verschließenden Material oder einer semipermeablen Membran oder einem Filtergewebe besteht.
10. Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Abdeckung (4) mindestens eine Öffnung zur Zu- und/oder Ableitung von Fluiden aufweist.

11. Faserkassette nach Anspruch 10, wobei die Abdeckung (4) mindestens einen Hohlraum umschließt, der mit einem Kompartiment (5,6) der Kassette verbunden ist.
12. Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass auf und/oder im Fasermaterial (2) Reagenzien immobilisiert sind oder die Faserkassette Partikel enthält, die eine stoffspezifische Behandlung eines Fluids ermöglichen.
13. Faserkassette nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Reagenzien Substanzen oder Zellen aus dem Fluid binden oder eine solche Bindung verhindern oder chemische oder biochemische Katalysatoren oder Proteine, wie Enzyme oder Antikörper, oder Nukleinsäuren oder Komplexverbindungen oder Edelmetalle sind.
14. Faserkassettensystem, bestehend aus mindestens zwei fluiddicht, fest oder lösbar miteinander verbundenen Faserkassetten, wobei die Kompartimente (5,6) von mindestens zwei Faserkassetten über den größten Teil der aneinandergrenzenden Flächen oder durch eine Anordnung vorgeformter Verbindungskanäle (11,12) miteinander verbunden werden.
15. Faserkassettensystem nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei aneinandergrenzende Kompartimente (5,6) unterschiedlicher Kassetten durch eine Abdeckung (4) semipermeabel miteinander verbunden oder voneinander getrennt sind.
16. Faserkassettensystem nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei Faserkassetten mit einer Bodenplatte (P) ein gemeinsames Gehäuse (1) formen, welches Kanäle zur Zu- und/oder Ableitungen von Medien (11,12) zu den einzelnen Faserkassetten (F) enthält.

17. Anordnung aus mindestens einer Faserkassette nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder einem Faserkassettensystem nach einem der Ansprüche 13 bis 16 und einem Träger (T), wobei der Träger für jede/-s Faserkassette oder Faserkassettensystem Vorrichtungen zur Halterung und für die Zu- und/oder Ableitungen (15,16) von Medien zu den einzelnen Kassetten enthält.



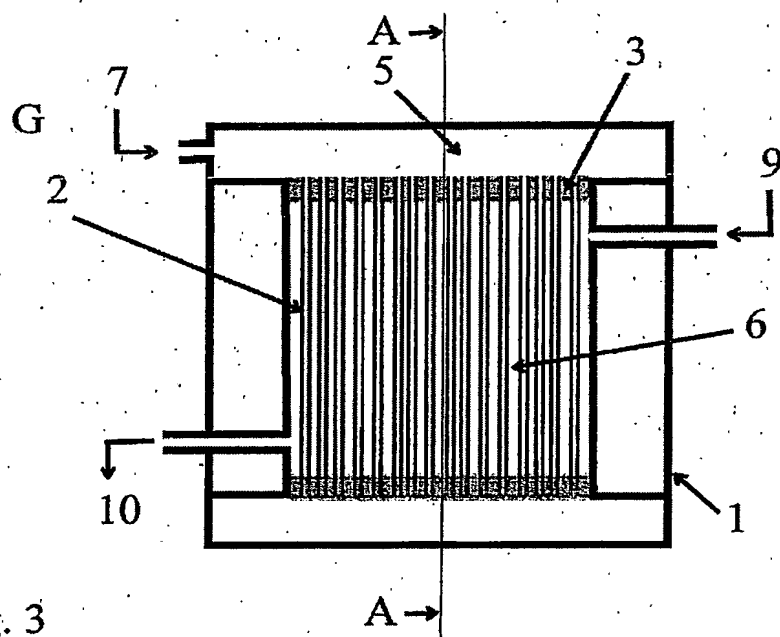


Fig. 3

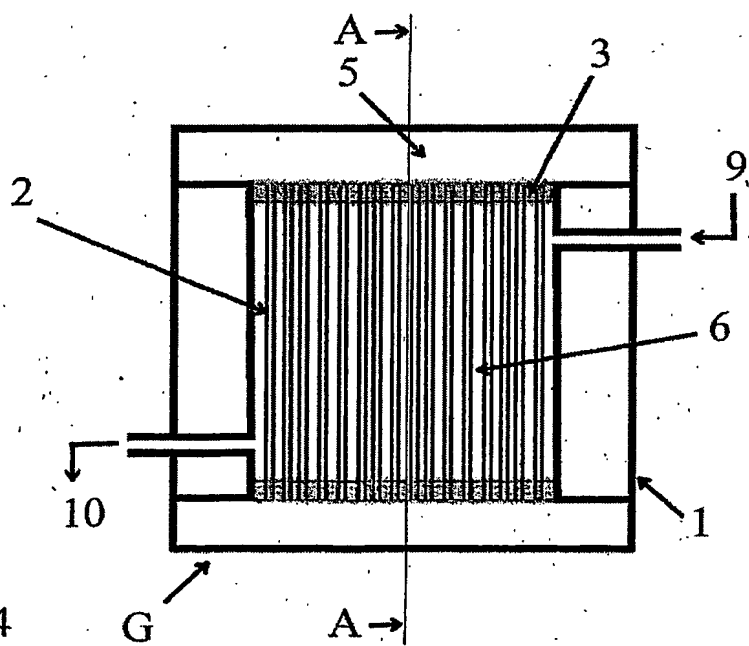


Fig. 4

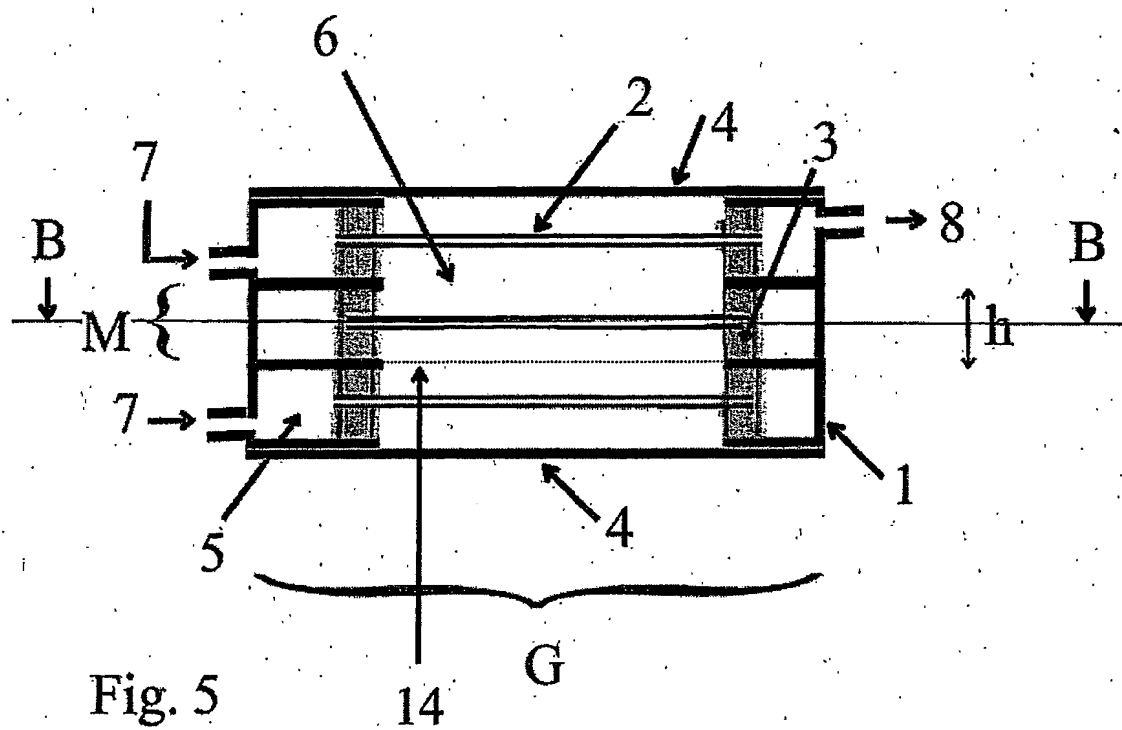




Fig. 6

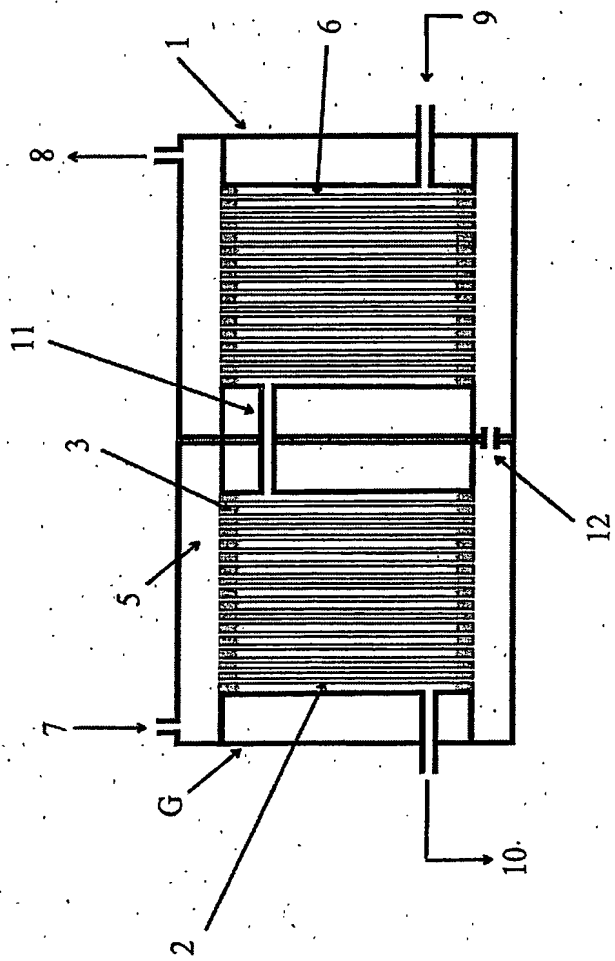


Fig. 7

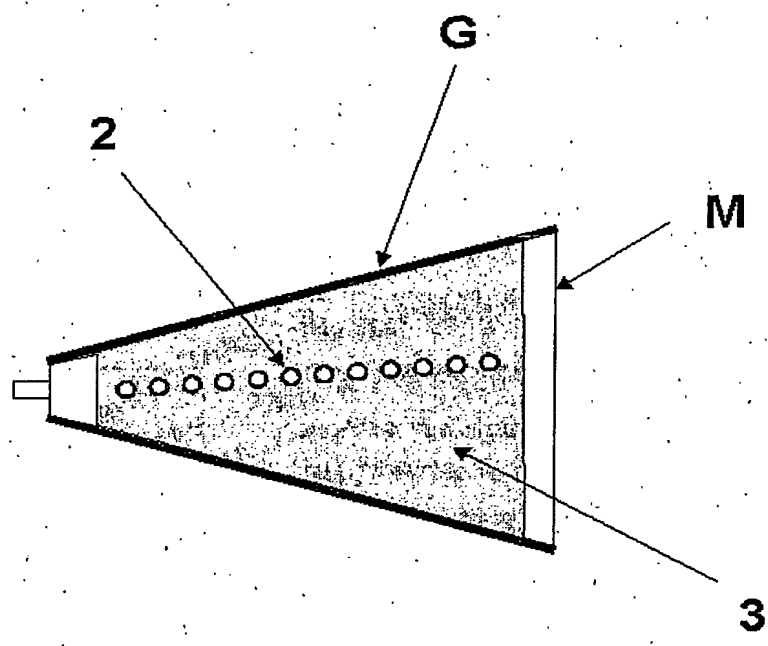


Fig. 8A

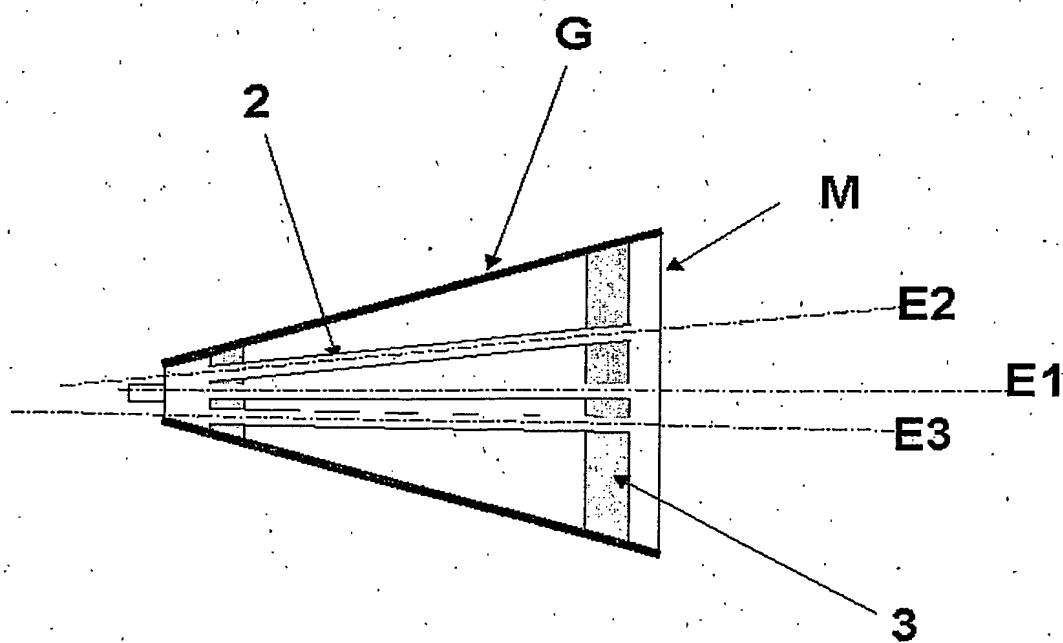


Fig. 8B

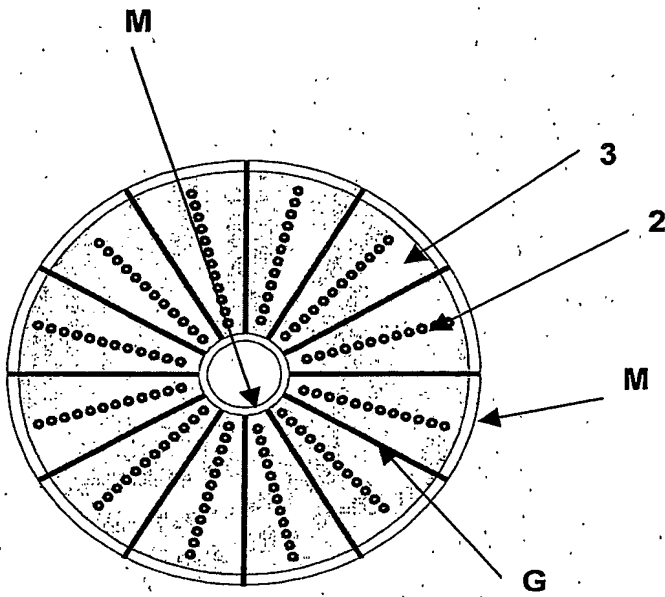


Fig. 9

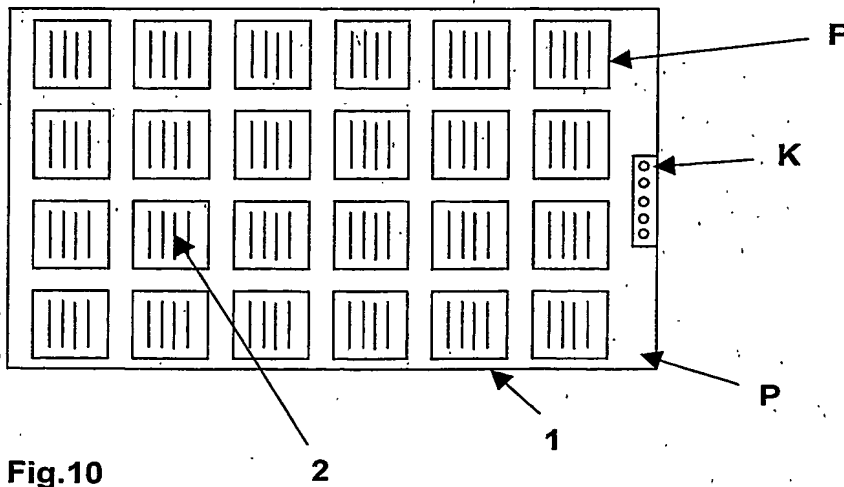


Fig. 10

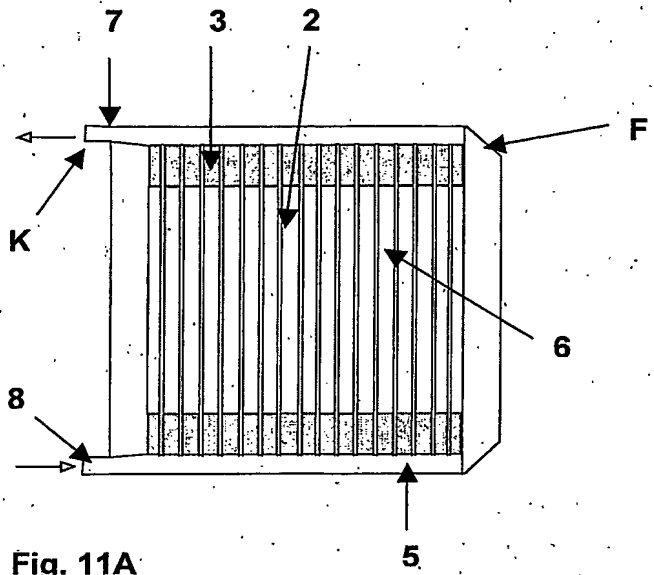


Fig. 11A

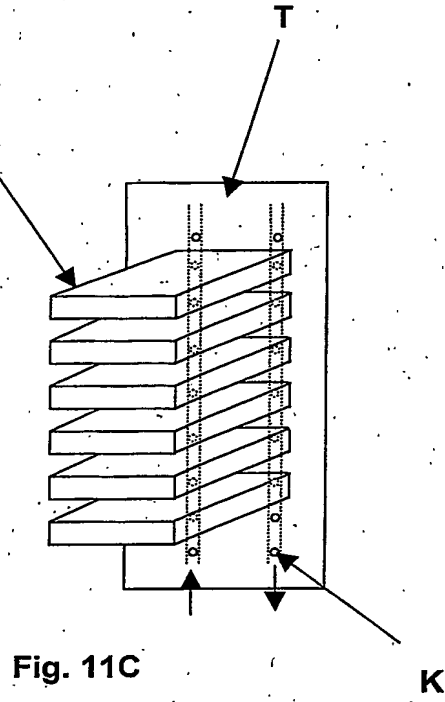


Fig. 11C

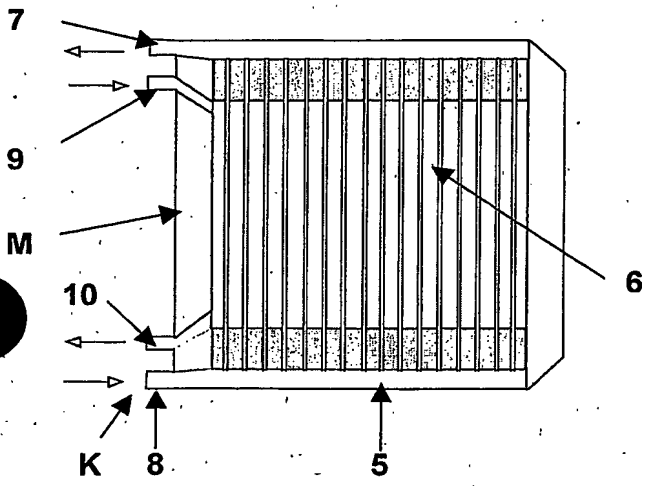
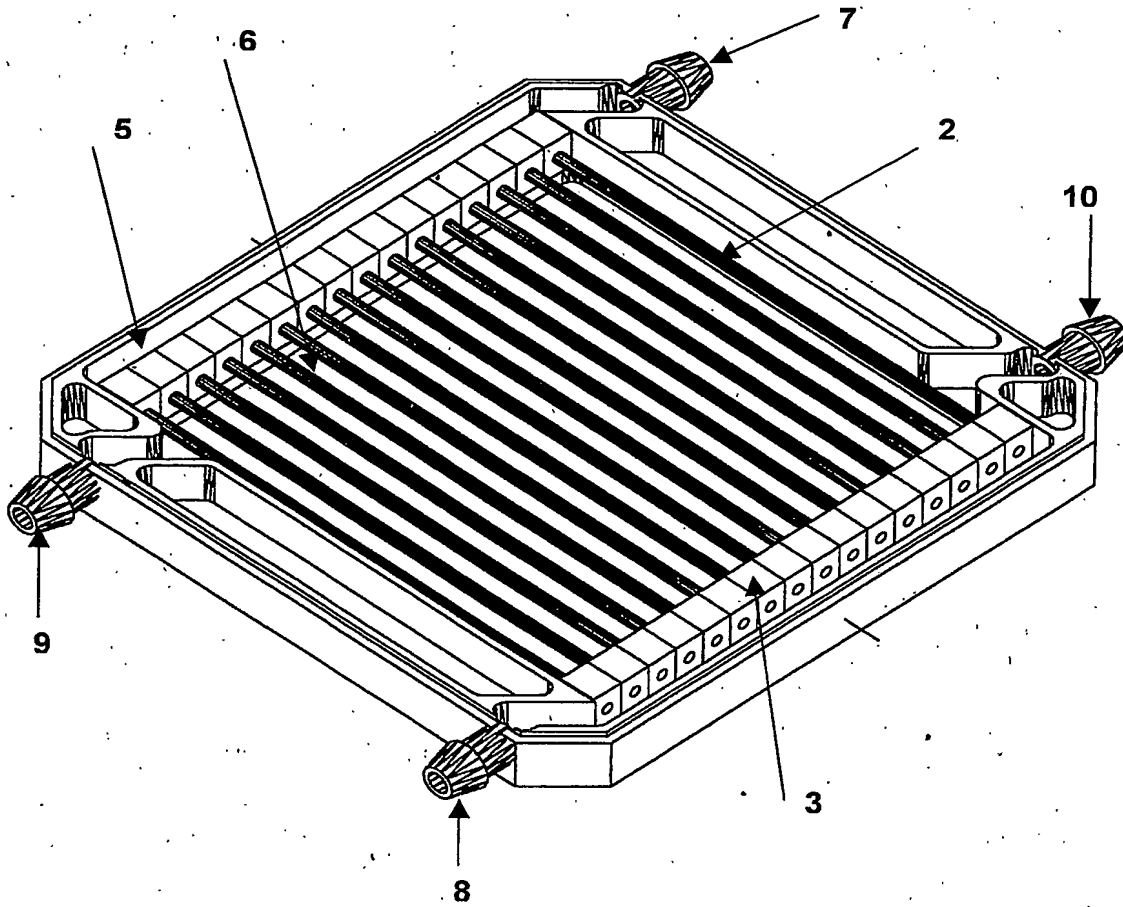


Fig. 11B

**Fig.12**

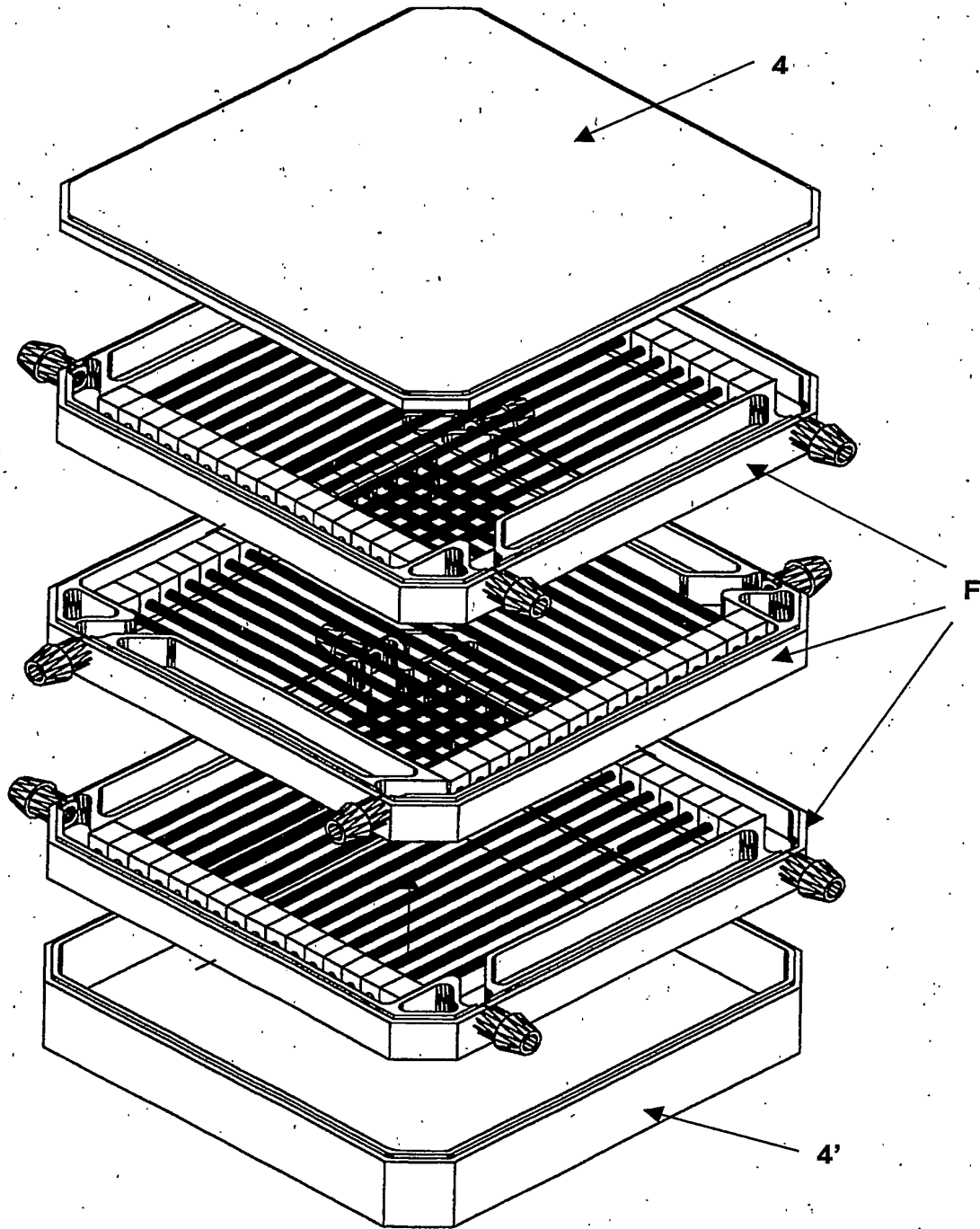


Fig. 13

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ ~~BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING~~
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ ~~GRAY SCALE DOCUMENTS~~
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.